

腓骨肌萎缩证1例报告及文献复习

李 婷¹, 王 强^{2*}, 许浩游³

¹贵州中医药大学, 第二临床医学院, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学第二附属医院神经内科, 贵州 贵阳

³广州中医药大学第二附属医院神经内科, 广东 广州

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月25日

摘 要

目的: 探讨腓骨肌萎缩证(Charcot-Marie-Tooth, CMT)的临床表现、肌电图(electromyography, EMG)及遗传学的特征。方法: 分析1例以首发症状为肢体麻木伴行走不稳的腓骨肌萎缩证患者的临床资料、辅助检查及治疗经过, 结合相关文献后进行总结分析。结果: 患者以四肢麻木, 呈针刺样, 行走活动后加重, 休息后可缓解, 晨轻暮重, 持笔写字及执筷夹物欠佳为临床表现, 经中西医结合治疗和康复训练治疗后, 症状改善。结论: CMT是运动感觉的神经系统疾病, 临床发病率低, 临床医生对CMT认识不足, 应详细询问病史、家族史及基因检测, 综合考虑临床资料, 从而降低误诊。

关键词

腓骨肌萎缩证, CMT1型, 临床特点, 治疗

Charcot-Marie-Tooth Atrophy: A Case Report and Literature Review

Ting Li¹, Qiang Wang^{2*}, Haoyou Xu³

¹Second Clinical Medical College, Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang guizhou

²Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

³Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 25th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Objective: To explore the clinical manifestations, electromyography and genetic characteristics of charcot-marie-tooth syndrome. **Methods:** The clinical data, auxiliary examination and treatment of a case of charcot-marie-tooth syndrome with limb numbness and walking instability as the first symptom were retrospectively analyzed, and the relevant literature was combined to make a summary analysis. **Results:** The patient's limbs were numb, like acupuncture, aggravated after walking and could be relieved after rest, light in the morning and heavy in the evening, poor holding of pen and writing and chopsticks. The symptoms were improved after the treatment of integrated Chinese and Western medicine and rehabilitation training. **Conclusion:** CMT is a kinesthesia neurological disease with a low clinical incidence and insufficient knowledge of CMT by clinicians. Therefore, detailed medical history and comprehensive consideration of clinical data should be made to reduce misdiagnosis.

Keywords

Charcot-Marie-Tooth, CMT Type 1, Clinical Characteristics, Treat

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

腓骨肌萎缩证(Charcot-Marie-Tooth, CMT)又名恰克-马利-杜斯氏症,是罕见的人类遗传疾病之一,发病率约为17~40/10000 [1]。由法国神经病学家 Charcot 和 Marie 以及英国神经病学家 Tooth 于 1886 年率先报告[2] [3]。CMT 在幼年及成年均可发病,散发或家族遗传,临床表型多样,主要表现为四肢远端进行性肌无力及肌肉萎缩,形成“仙鹤腿”[4];足部骨骼畸形,出现高弓足、槌状趾[5];手部骨间肌出现萎缩,形成爪形手;腱反射减弱或消失;四肢远端感觉受损,轻度至中轻度至中度的远端感觉丧失,通常表现为对称的,即所谓的袜子-手套分布,通常伴随着肌肉无力、感觉障碍等[5] [6]。少数患者出现脊柱侧凸,视力、听力减退等症状[6]。现报道 1 例腓骨肌萎缩证 CMT1 型的患者,临床资料如下。

2. 病例简介

患者,男,43岁,因“肢体麻木伴行走不稳10余年,加重1周于2022年07月20日入院”。缘患者10余年前无明显诱因出现双下肢麻木,呈针刺样,活动后加重,休息可缓解,晨轻暮重,伴头晕沉感,无视物旋转,患者遂至“深圳市第一人民医院”,诊断为“周围神经病变”,予营养神经、改善循环等治疗。2018年1月患者病情加重并出现双下肢麻木伴行走不稳再此就诊于“深圳市第一人民医院”,完善肌电图提示:四肢周围神经感觉传导功能严重受损,运动传导功能受损,双上肢拇短展肌、右侧腓肠肌均呈严重慢性神经源性变性;2021年10月患者因“头晕伴四肢麻木”至“湘潭市中心医院”完善头颅CT+MRI未见明显异常;肌电图提示:多发性周围神经损害,累及运动及感觉纤维,入院后予营养神经,改善循环后出院;1周前自觉四肢麻木症状加重,行走活动困难伴头晕昏沉感,遂至我院门诊就诊,由门诊以“周围神经病”收入我科。既往史:既往高血压病史5年余,血压最高180/110 mmHg;家族史:其妹妹有同样病症(症状较轻,大约30岁发病);其父淋巴瘤病史;其奶奶有马蹄足(见图1);家族

性高血压病史。否认药物、食物过敏史；入院症见：四肢麻木，呈针刺样，行走活动后加重，休息后可缓解，晨轻暮重，持笔写字及执筷夹物欠佳，伴头晕昏沉感、耳鸣、听觉改变，无视物旋转，无意识障碍，无构音障碍，未见言语不利，无恶心呕吐，口角歪斜，无饮水呛咳，无肢体抽搐，纳眠可，二便调。近期体重无明显减轻。体查：血压(BP) 141/89 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)，专科检查：双下肢腓肠肌(见图 2)、足拇短伸肌萎缩(见图 3)，右侧的肌张力正常，左侧的肌张力正常，无自主运动；肌力：左上肢近端 5-级，左上肢远端 5-级，左下肢近端 4 级-，左下肢远端级-，右上肢近端 5-级，右上肢远端 5-级，右下肢近端 4 级-，右下肢远端 4 级-，共济运动失调，闭目难立征(+)，步态异常。双下肢浅感觉及深感觉减退。余无特殊。辅查：生化(血钾) 2.85 ↓ mmol/L (正常值 3.5~5.5 mmol/L)，大便常规、风湿三项、同型半胱氨酸、自免 16 项、免疫固定电泳、血管炎 3 项、离子 3 项、尿常规、心肺未见明显异常。神经电生理检查：运动神经传导速度：右腓总神经 40 m/s，左腓总神经 40 m/s，左侧尺神经 46 m/s，右侧尺神经 44 m/s (图 4)。感觉神经传导：双侧腓浅神经、腓肠神经未引出。所测四肢多发性对称性损害(感觉、运动纤维均受损，感觉纤维为著，下肢为主，轴索损害为主)；针极电图：右侧腓肠肌可见急性合并慢性神经源性损害，左侧腓肠肌、双侧胫前肌、股内侧肌、第一骨间肌、肱二头肌，右侧指总伸肌可见慢性神经源性损害。上、下肢体诱发电位提示深感觉(外周及中枢)传导阻滞(图 5)；结论：四肢多发感觉运动



Figure 1. Horseshoe feet of patient, Gradmother
图 1. 患者奶奶马蹄足



Figure 2. Bilateral Gastrocnemius muscle atrophy
图 2. 患者双侧腓肠肌萎缩



Figure 3. Patient, extensor pollicis brevis musculatrophy

图 3. 患者足拇短伸肌萎缩

	运动传导		部位	潜伏	波幅(mV)	潜伏差异	距离(mm)	速度(m/s)
1	左	尺神经	肘以上	7.7	9.2	2.4	110	46
			肘以下	5.3	9.3	2.4	160	67
2	右	尺神经	肘上	8.2	9.3	2.5	110	44
			肘下	5.7	9.1	3.0	183	61
3	左	腓总经神经	踝-腓肠肌	12.4	0.8	7.2	290	40
			腓肠肌-腓窝	14.0	0.8	1.6	65	41
4	右	腓总神经	踝-腓肠肌	12.9	0.7	7.3	290	40
			腓肠肌-腓窝	14.6	0.8	1.7	70	41

注：NCV 检测左尺神经右前臂处刺激 CMAP 波幅 9.3，肘上 - 肘下的 NCV44，右尺神经右前臂处刺激 CMAP 波幅 9.2，肘上 - 肘下的 NCV46；双侧腓总神经各 NCV 波幅降低，踝点潜伏期延长。

Figure 4. Electromyography, EMG

图 4. 肌电图

序号	肌电图	静息状态				轻收缩		重收缩
		正相	纤颤	插入	其他	时限(ms)	波幅(μV)	募集相
1	右侧腓肠肌	++	+	延长	-	20.8	↑	单混相
2	左侧腓肠肌	-	-	-	-	31.2	↑	力弱
3	右径前肌	-	-	-	-	19.6	↑	单混相
4	左径前肌	-	-	-	-	17.4	↑	单混相
5	左股内侧肌	-	-	-	-	15.2	↑	单混相
6	第一股间肌	-	-	-	-	20.4	↑	混合相
7	肱二头肌	-	-	-	-	14.5	↑	混合相

注：针极 EMG 示右侧腓肠肌静息状态下插入电位延长，肌纤维颤+，正相++；时限 20.8 ms，波幅 3599 uV；针极 EMG 示余肌肉可见慢性神经源性损害。

Figure 5. Needle electromyography

图 5. 针极肌电图

神经病,以远端为著,轴索损害为主。2021年12月基因检测(金准医学检验所)报告示:患者本人、患者之父、患者之母,患者之妹,未见明确致病基因的序列变异,但是却检测出GRCh37/hg19疑是致病变异。外显子(Exon) CNV (copynumber variation)检测结果:其母亲 c.302 + 130G >A chrI-65349777,其父亲 c.210 + 42G >A chrI-6535480,其妹 c.IA > Gchr2-27545384PMI?,其父母亲基因疾病信息共同提示隐性腓骨肌萎缩症中间 C 型(AR),其妹基因信息示:轴突型腓骨肌萎缩症 2EE 型(AR)。2022年7月高通量测序基因检测(迈基诺)报告示:1)未发现临床表型相关且致病性证据充分的基因变异。2)基因:AIFM1 染色体位置:chrX:129299753 转录本外显;NM-004208;-核苷酸氨基酸 c,-123G>C(-),疾病/表型(遗传方式):腓骨肌萎缩症,X连锁隐性遗传,伴有或不伴有小脑共济性失调;CMTX4 (XLR)。

3. 讨论

腓骨肌萎缩其起病隐袭,进展缓慢,呈明显的家族聚集性,该病的遗传模式包括:常染色体显性、隐性及 X-连锁遗传,研究表明在中国人中主要呈常染色体显性遗传[7]。本文中该患者肢体麻木伴行走不稳、四肢麻木、呈针刺样,行走活动后加重,休息后可缓解,晨轻夜重,持笔写字及执筷夹物欠佳,行走不稳,伴头晕昏沉感、耳鸣、听觉改变,有显著的周围神经病变,阳性家族病史,心电图提示四肢多发性感觉运动神经病,以远端、轴索损害为主。该患者在两次的基因均未检测出 CMT1 常见的致病基因,却筛查出一个其他的致病基因(AIFM1)。但是基于该患者的家族史和临床表型及心电图临床高度怀疑可能为 CMT1 型是常染色体显性遗传,考虑可能为基因突变,建议三代测序,由于经济原因,患者未进一步检查。

自上世纪 80 年代以来,被称为“前基因时代”,通过神经生理及病理技术对大量 CMT 患者进行描述和分型,至少有 51 个致病基因或区域突变被证实可因引起 CMT [8];目前 CMT 进入基因分型的新阶段[9],已发现 100 多个因的突变与 CMT 的发生相关[7] [8] [9] [10],其中超过半数的致病基因都是在 2009 年外显子组测序技术被应用后发现的。至今,超过 90% 的 CMT 患者通过基因诊断明了致病基因,然而 CMT 患者中却仍没有得到明确的基因诊断,即使在最新的临床病例中,也仍有很多 CMT 患者未能检出致病基因。筛查 CMT 新的致病基因,不仅有助于提高 CMT 患者的检出率,还有助于 CMT 病机制地阐明,帮助 CMT 患者采取更准确、有效的治疗措施[11]。

CMT 是单基因遗传病,遗传方式有多种,目前已发现的 CMT 基因突变有 80 多种,有 4 个基因突变最常见,分别是引起 CMT1A 型的外周髓鞘蛋白 22 基因(PM22)、引起 CMT1B 的髓鞘蛋白零基因(MPZ)、引起 CMTX 的缝隙连接蛋白 32 基因(x32)和引起 CMT2A 的线粒体融合蛋白 2 基因(MFN2),这四种基因占突变所致 CMT 的 90% 以上[12] [13] [14]。CMT1 是最常见的 CMT 类型,约占 CMT 的 2/3 [12],常染色体显性或隐性遗传,个别伴 X 染色体遗传。神经电生理表现为周围神经传导速度降低(正中神经传导速度 < 38 m/s)。神经病理改变为外周神经脱髓鞘和施万细胞增生,形成“洋葱头”样改变。其中 CMT1A 占 CMT1 的 67%,占有类型 CMT 的 36% [13],CMT1A 患者通常走路较晚,多数在 15 个月左右,30% 的患者在青年期可能没有任何表现,临床症状主要包括垂足、跟腱紧张、高弓足、感觉丧失等。症状进展缓慢。CMT1B 是 MPZ 基因突变引起的,占 CMT 的 8.5%,CMT1B 型患者通常有两种表现:一种是发病比较早,表现比较重,有学步延迟,神经传导速度严重减慢。另一种是发病比较晚,临床表现较轻,其神经传导速度接近正常[14]。CMT1B 型病人除了典型的 CMT 的临床表现外,可能会有艾迪瞳孔和听觉丧失等表现。

CMTX 是 X 连锁遗传脱髓鞘改变,占 CMT 总数的 10% [15]。是 GJB1 基因突变引起其表达异常所致,可见于 CMT2 和 CMT4 型。患者多为近亲婚配子女,部分为散发病例。发病较早,运动里程碑比较落后。常合并多种复杂表现,智力减退、构音障碍、听力和视力障碍,球部症状呼吸机受累。电生理以

脱髓鞘型为主,少数轴索型和中间型。通常男性患者尺神经的运动神经传导速度在 25~45 m/s,女性患者尺神经运动神经传导速度在 35 m/s 以上[16]。

CMT2 也是常染色体显性遗传,其病理特点是轴索损害,神经传导速度正常或接近正常。其中 CMT2A 最常见,约占 CMT2 的 10%~30% [17],CMT2A 是由位于 MFN2 基因突变引起的,有两种表型[18],一种是发病早,通常在 10 岁之前,症状严重,这种占 80%,另一种是发病晚,通常年龄在 10~50 岁,临床表型轻到中度。有报道表明 MFN2 突变可能引起视神经萎缩,另外该型也可以有头颅 MRI 异常或者锥体束表现[19]。

CMT 是基因遗传病,其诊断主要通过临床表现、家族史及电生理进行初筛,腓骨肌活检或基因检测确诊。本文中该患者的基因测序未检出与 CMT 常见的致病基因,考虑可能有以下原因:1) 需要尽可能的多患病及未患病的家系成员 DNA 样本来缩窄候选基因范围,在小家系中应用受限制。2) 后续数据分析工作量巨大,且需要丰富经验和技巧,否则可能在海量的数据中漏掉责任突变,有时需要结合传统的基因定位手段方能将搜寻范围缩小至可接受的程度。3) 全外显子并不能真正覆盖所有已知基因,一些区域阅读深度不够可能丢失突变或者在些富含 CG 的区域由于 PCR 失败而丢失整个基因[20],4) 可能是一个深度内含子突变或者复杂结构变异或者其他的复杂变异,二代测序未能检测出来。5) 临床更需进一步的鉴别和诊断。

当前,CMT 的治疗处于“孤儿药”,尚无特效治疗药物。CMT 治疗通过手术治疗、基因治疗、药物治疗及康复训练延缓疾病进展及改体功能。康复锻炼占据主要地位,康复治疗包括针灸、按摩、阻力训练、电兴奋治疗等。对于足底肌无力导致的垂足患者,可以用踝关节矫正器加强步态训练。部分因为跟腱挛缩引起的足部畸形的患者,则建议手术治疗。也有研究表明注射肉毒素可以纠正高弓足[21]。有研究表明 59%~96% 的 CMT 患者会出现频繁的神经过疼痛,其中主要表现在腰背部(70%),膝盖(53%),踝关节(50%),脚趾(46%),足部(44%)和手部(7%)。药物通常对症状性疼痛有效果,对神经性疼痛常规镇痛药物、三环类抗抑郁药品和抗癫痫药物疗效不好,康复训练可能对这些症状有缓解[22]。靶向分子治疗,大量的研究主要集中在 PMP22、GJB1、MP2 和 MFN2 上,仍需要大量的实验予以证明。

虽然 CMT 目前仍是不可根治的疾病,但是对症治疗可改善 CMT 患者生命质量的保证,多种药物对 CMT 作用的发现也会为治疗 CMT 提供新方法和思路。

综上所述,通过对本病例报道,希望引起更多人的关注,为临床医生提供参考。CMT 是一种罕见的遗传病,应避免近亲结婚,重视生育保健,优生优育;对 CMT 的患者,积极加强肌肉功能锻炼和规律服用营养神经药物;迄今为止,虽然无根治的药物治疗,但 CMT 的药物研究在如火如荼的进行,相信在不久的将来 CMT 患者会迎来一个温暖的春天。

参考文献

- [1] Patzkó, Á. and Shy, M.E. (2011) Update on Charcot-Marie-Tooth Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **11**, 78-88. <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0158-7>
- [2] Pareyson, D., Saveri, P. and Pisciotta, C. (2017) New Developments in Charcot-Marie-Tooth Neuropathy and Related Diseases. *Current Opinion in Neurology*, **30**, 471-480. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000474>
- [3] Tazir, M., Hamadouche, T., Nouioua, S., Mathis, S. and Vallat, J.M. (2014) Hereditary Motor and Sensory Neuropathies or Charcot-Marie-Tooth Diseases: An Update. *Journal of the Neurological Sciences*, **347**, 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.10.013>
- [4] Record, C.J., et al. (2023) Genetic Analysis and Natural History of Charcot-Marie-Tooth Disease CMTX1 Due to GJB1 Variants. *Brain: A Journal of Neurology*.
- [5] Pareyson, D. and Marchesi, C. (2009) Diagnosis, Natural History, and Management of Charcot-Marie-Tooth Disease. *The Lancet Neurology*, **8**, 654-667. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70110-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70110-3)
- [6] Shy, M.E., et al. (2005) Hereditary Motor and Sensory Neuropathies: An Overview of Clinical, Genetic, Electrophysi-

- ologic, and Pathologic Features. In: Dyck, P.J. and Thomas, P.K., Eds., *Peripheral Neuropathy*, Elsevier BV, Philadelphia, 1623-1658. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-9491-7.50072-7>
- [7] 郭玲玲. 腓骨肌萎缩症的临床特点、基因突变分析及 ATP1A1 致病基因功能研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2020.
- [8] Morena, J., Gupta, A. and Hoyle, J.C. (2019) Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 3419. <https://doi.org/10.3390/ijms20143419>
- [9] Rossor, A.M., Polke, J.M., Houlden, H. and Reilly, M.M. (2013) Clinical Implications of Genetic Advances in Charcot-Marie-Tooth Disease. *Nature Reviews Neurology*, **9**, 562-571. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.179>
- [10] Rossor, A.M., Tomaselli, P.J. and Reilly, M.M. (2016) Recent Advances in the Genetic Neuropathies. *Current Opinion in Neurology*, **29**, 537-548. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000373>
- [11] 陈聪鑫. 腓骨肌萎缩症致病基因突变筛查及 GDAP1 功能研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [12] Stavrou, M., Sargiannidou, I., Georgiou, E., Kagiava, A. and Kleopa, K.A. (2021) Emerging Therapies for Charcot-Marie-Tooth Inherited Neuropathies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 6048. <https://doi.org/10.3390/ijms22116048>
- [13] Szigeti, K., Nelis, E. and Lupski, J.R. (2006) Molecular Diagnostics of Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Peripheral Neuropathies. *NeuroMolecular Medicine*, **8**, 243-253. <https://doi.org/10.1385/NMM:8:1-2:243>
- [14] 陈玉剑. 2 型腓骨肌萎缩症家系新致病基因的筛查及发病机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2017.
- [15] 贾建平. 神经病学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 392.
- [16] 许焯, 张嘉莹, 杨博宇, 何志宏, 张慕晨, 于珍, 顾鸣敏. 腓骨肌萎缩 4 型遗传学研究进展[J]. 遗传, 2015, 37(6): 501-509.
- [17] Agnes, J.A., Sylvia, O., Kristan, P., et al. (2015) Pediatric Charcot-Marie-Tooth Disease. *Pediatric Clinics of North America*, **62**, 767-786. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.012>
- [18] Öunpuu, S., et al. (2013) A Comprehensive Evaluation of the Variation in Ankle Function during Gait in Children and Youth with Charcot-Marie-Tooth Disease. *Gait & Posture*, **38**, 900-906. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.04.016>
- [19] Wines, A.P., Chen, D., Lynch, B., et al. (2005) Foot Deformities in Children with Hereditary Motor and Sensory Neuropathy. *Journal of Pediatric Orthopedics*, **25**, 241-244. <https://doi.org/10.1097/01.bpo.0000151057.39485.4b>
- [20] Siskind, C.E., Panchal, S., Smith, C.O., et al. (2013) A Review of Genetic Counseling for Charcot in a Charcot Marie Tooth Disease (CMT). *Journal of Genetic Counseling*, **22**, 422-436. <https://doi.org/10.1007/s10897-013-9584-4>
- [21] Agnes, J.A. and Lewis, R.A. (2013) Evaluation of a Patient with Suspected Chronic Demyelinating Polyneuropathy. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 115, Elsevier, Amsterdam, 253-264. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00015-1>
- [22] Ribiere, C., Bernardin, M., Sacconi, S., et al. (2012) Pain Assessment in Charcot-Marie-Tooth (CMT) Disease. *Annals of Physical & Rehabilitation Medicine*, **55**, 160-173. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2012.02.005>